

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 717 069

②1 N° d'enregistrement national :

94 02951

⑤1 Int Cl⁶ : A 61 F 2/01

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 14.03.94.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : *BRAUN CELSA B. (Société anonyme)* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Chevillon Gérard et Deneuille Robert.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 15.09.95 Bulletin 95/37.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

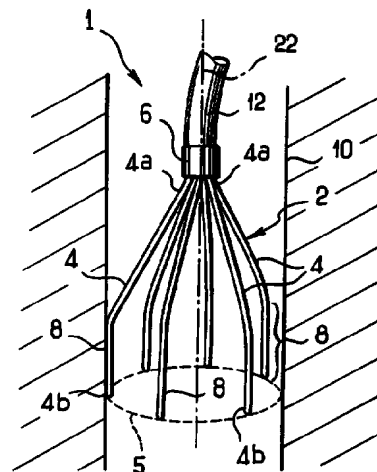
⑦4 Mandataire : Lemer & Brullé.

⑤4 Prothèse médicale, telle qu'un filtre sanguin, pourvue d'un revêtement limitant l'adhérence ou le développement cellulaire.

⑤7 Il s'agit d'une prothèse médicale destinée à être implantée dans un conduit (10) d'un corps vivant et présentant au moins certaines parties de contact (8) propres à venir, en position implantée de la prothèse, sensiblement au contact des tissus du conduit.

Selon l'invention, cette prothèse (1), pour limiter l'adhérence des tissus et/ou leur développement sur ces parties de contact (8), est réalisée, au moins au niveau des parties de contact, avec un métal ou alliage métallique biocompatible revêtu d'une couche extérieure comportant un matériau choisi dans la liste: or, carbone, héparine, di-para-xylylène.

L'invention trouve son application tout particulièrement dans le domaine des filtres sanguins implantables temporairement dans un vaisseau.



FR 2 717 069 - A1



L'invention a pour objet une prothèse médicale destinée à être placée dans un conduit interne d'un corps vivant humain ou animal, cette prothèse comportant à cet effet certaines parties ou zones de contact propres à venir sensiblement au contact des
5 tissus du conduit et pourvues pour cela d'un revêtement particulier permettant de limiter l'adhérence des tissus et/ou leur développement autour d'elles.

Dans ce cadre général, l'invention se rapporte plus spécifiquement à des prothèses ou
10 dispositifs médicaux à implantation "temporaire", en particulier à des filtres sanguins, insérés de manière amovible, c'est-à-dire pour une durée déterminée, dans un conduit du corps du patient, après quoi ils sont
15 retirés du corps.

Les filtres sanguins sont généralement implantés dans la veine cave arrivant au coeur. Ils arrêtent ainsi avant leur entrée dans le coeur d'éventuels caillots de sang risquant d'entraîner des
20 embolies.

Les prothèses temporaires connues de ce type sont habituellement conçues pour que leur(s) zone(s) de contact appuient sur la paroi du conduit et assurent ainsi le maintien en position de la prothèse.
25 Ces zones sont normalement dépourvues de moyens d'ancrage pouvant pénétrer dans la paroi du conduit. Ainsi, les prothèses temporaires sont censées pouvoir être facilement déplacées ou enlevées.

Cependant, il a été constaté par exemple
30 dans le cas d'un filtre sanguin, qu'une fois implanté il se produit régulièrement, en réaction à l'intrusion de ce corps étranger dans l'organisme, un développement cellulaire relativement rapide au niveau des parties de la prothèse en contact des tissus, lesquelles parties
35 sont alors petit à petit emprisonnées dans ce tissu.

De ce fait, la durée de maintien de la prothèse dans l'organisme ne peut souvent être aussi longue que souhaitée. De même, chaque déplacement de la prothèse s'avère d'autant plus délicat que le temps
5 d'implantation se prolonge (risques d'endommagement du conduit).

Face à cela, l'objet visé dans l'invention est de réaliser une prothèse de préférence temporaire recouverte, au moins au niveau de ses zones de contact,
10 d'une couche d'un matériau adapté pour que l'emprisonnement de ses "zones de contact" par les cellules en particulier endothéliales soit supprimé (ou du moins suffisamment ralenti dans le temps) ou bien qu'il n'y ait pratiquement pas d'adhérence de ces
15 cellules sur la prothèse. Ainsi, la prothèse pourra être maintenue plus longtemps dans l'organisme.

Rappelons qu'aujourd'hui, il est déjà connu de recouvrir des prothèses médicales d'une couche de matière modifiant certaines de leurs caractéristiques.

20 Ainsi, au brevet US-A-4 656 083, on cherche à améliorer dans le temps la biocompatibilité de prothèses médicales réalisées à partir de polymères organiques, tels des résines synthétiques, en les recouvrant d'une couche d'un polymère
25 préférentiellement à base de fluor. Tout particulièrement, on cherche à rendre plus résistante à la thrombose et/ou à l'embolie une prothèse vasculaire, telle qu'une prothèse en "DACRON" (marque déposée), implantée a priori de manière définitive dans un
30 vaisseau pour constituer localement un substitut de ce vaisseau.

Toujours dans le domaine des prothèses réalisées à partir de polymères organiques, généralement thrombogènes, on a aussi déjà eu recours à
35 des revêtements à base de substances anticoagulantes,

en particulier de l'héparine, pour améliorer la thromborésistance de ces prothèses.

Il est également connu, en particulier d'après l'article intitulé "Biomedical uses of parylene", parylene application bulletin N° 3, (1977) diffusé par la société COMELEC, de recouvrir des prothèses réalisées en divers matériaux (notamment tissu) d'un film isolant de di-para-xylylène (encore connu sous le nom de revêtement Parylène). Mais les études menées dans ce cadre ont montré que des cellules vivantes notamment humaines proliféraient facilement sur les surfaces revêtues jusqu'à former des couches adhérentes de tissus cellulaires. D'autres essais, menés avec des électrodes recouvertes de parylène et implantées dans le cortex de chats pendant plusieurs mois, ont également montré que le développement cellulaire autour de l'implant était particulièrement vigoureux.

Dans ce contexte, la présente invention porte sur une prothèse médicale caractérisée en ce que, pour limiter l'adhérence des tissus sur ses parties de contact avec le conduit d'implantation et/ou limiter la croissance cellulaire autour de ces mêmes parties, elle est réalisée, au moins au niveau desdites "parties de contact", avec un métal, alliage métallique ou polymère biocompatible revêtu d'une couche extérieure comportant un matériau choisi dans la liste suivante : or, carbone, héparine, ou di-para-xylylène.

Il est important d'insister sur le fait que ces matériaux de revêtement ont été retenus compte-tenu des effets surprenants constatés vis-à-vis de l'endothélium ou des tissus de la paroi d'implantation, alors même que rien ne permettait de présager de ces résultats. Le cas du "Parylène" évoqué ci-avant, par exemple, aurait même dû détourner les inventeurs quant au choix de cette catégorie de matériau.

Dans le cas particulier d'un revêtement en polymère, en l'espèce di-para-xylylène, un mode de réalisation de l'invention prévoit que ce revêtement peut recevoir un dépôt comprenant dans sa constitution
5 du fluor.

On notera malgré tout que les premiers essais menés ont été particulièrement concluants dans le cas d'un revêtement de Parylène seul, ce qui est, comme on l'a déjà indiqué, particulièrement surprenant
10 dès lors que ceci va à l'encontre des connaissances actuelles concernant ce composé.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront de la description qui va suivre faite en référence aux dessins annexés donnés
15 uniquement à titre d'exemples non limitatifs et dans lesquels :

- la figure 1 est une vue en perspective d'une prothèse selon l'invention constituant un filtre sanguin implanté dans un vaisseau,
- 20 - la figure 2 est une vue en coupe agrandie et partielle d'une patte du filtre de la figure 1 pourvue d'un revêtement, et
- la figure 3 est une vue en coupe agrandie et partielle d'une patte du filtre de la figure 1
25 pourvue d'un revêtement et d'une seconde couche fluorée.

Tel qu'illustrée à la figure 1, la prothèse de l'invention peut tout particulièrement consister en un filtre sanguin 1, implantable temporairement dans un
30 vaisseau 10 et comprenant une partie filtrante 2 raccordée au niveau de sa tête à l'extrémité d'un filament souple, d'une tige ou d'un tube 12, introduit avec elle sur le trajet sanguin pour sa manoeuvre à distance, depuis l'extérieur du corps. La partie
35 filtrante 2, d'axe 22, présente en position déployée une structure ici en forme générale de corolle conique

dont l'ouverture a été marquée par les pointillés 5. Cette corolle est définie par l'agencement des pattes 4 du filtre qui sont ici auto-expansibles, c'est-à-dire qui ont tendance naturellement à se déployer sensiblement radialement à l'axe 22. Ces pattes, ici au nombre de six, présentent chacune une extrémité proximale 4a et une extrémité distale opposée 4b.

Telles qu'illustrées, les pattes sont rassemblées, vers leur extrémité 4a, en une tête commune 6 et sont fixées, par une bague à l'élément souple allongé 12 de maintien, par exemple en matière plastique biocompatible, qui s'étend le long de la voie d'accès suivie par le filtre jusqu'à sa zone d'implantation. La courbe 5 en pointillés ayant été définie comme le périmètre d'ouverture de la corolle que forme la partie filtrante dans sa position normale d'utilisation dans le conduit 10, on constate que les pattes présentent des zones de contact 8, en l'espèce constituées par des parties distales de centrage (sensiblement parallèles à l'axe 22) propres à venir sensiblement au contact, essentiellement local, du vaisseau.

Bien entendu, on pourra envisager d'autres formes de la partie filtrante, par exemple avec des pattes en "pétales" réalisées à partir de fils métalliques souples bouclés sur eux-mêmes. De tels filtres sont par exemple décrits dans les titres américains SN 08/174358 (déposé le 28 décembre 1993), US-A-4688553 ou français FR-A-2694687, auxquels on pourra se reporter.

La partie filtrante 2 de la prothèse est réalisée essentiellement avec une structure en tout métal ou alliage métallique propre à un usage médical (biocompatibilité,...), tel qu'en acier inoxydable, ou encore alliage à base de nickel, et de titane. Une partie filtrante en "PHYNOX" (marque déposée, alliage

métallique de type K13 C20 N16 Fe15) peut en particulier convenir. On pourrait également envisager d'utiliser au moins localement un polymère-support tel qu'un polyester, polyamide ou encore acide polyglycolique (tresse), même si les premiers résultats paraissent moins prometteurs.

Dans le cas du métal ou de l'alliage, celui-ci sera mis en forme de manière connue en soi pour constituer un "substrat-support" dont, conformément à l'invention, on va recouvrir la surface par au moins une couche 14 d'un matériau de revêtement recouvrant au moins les parties de contact 8.

En particulier, les ébauches des pattes pourront être découpées dans une plaque métallique de quelques dixièmes de millimètre à quelques millimètres d'épaisseur. Ces ébauches seront formées en étant repliées sous un angle souhaité pour constituer ultérieurement la corolle recherchée. Après traitement thermique et dépôt du revêtement 14, les pattes seront fixées ensembles pour constituer la partie filtrante 2.

En pratique, le revêtement 14, biocompatible, sera constitué (de préférence essentiellement et même exclusivement) d'une matière choisie parmi : l'or, l'héparine, le carbone, le di-para-xylylène.

Ces quatre substances, bien que jusqu'à présent jamais utilisées pour de telles applications, ont été retenues car elles se sont avérées être propres à se lier au substrat-support de sorte à limiter, voire supprimer, les liaisons essentiellement mécaniques (adhérence) pouvant s'établir entre la prothèse implantée et les tissus et/ou l'emprisonnement au moins des zones 8 par les tissus environnants.

On notera par ailleurs que les matériaux de revêtement choisis ne modifient pas les caractéristiques essentielles du substrat-support,

telles que sa flexibilité. Dans le cas de prothèses vasculaires en contact avec le sang, les prothèses ainsi revêtues de la couche extérieure 14 se sont d'ailleurs avérées présenter une thrombogénicité

5 particulièrement faible évaluée de manière classique, par exemple d'après le temps moyen de coagulation qui doit être le plus long possible et d'après la vitesse moyenne de génération du Fibrinopeptide A.

Avec ces revêtements, on a en outre

10 constaté lors d'essais in vitro que l'adhésion d'une couche de cellules était particulièrement faible avec l'héparine, ainsi qu'avec le parylène a priori.

D'autres essais, évalués à partir de la notion classique d'étalement qui doit être le plus

15 faible possible, ont montré que ces quatre substances de revêtement avaient tendance à ne pas favoriser la croissance cellulaire autour de la prothèse, des tests de cytocompatibilité ayant en outre montré que cette limitation de la prolifération cellulaire n'était pas

20 due à une nocivité quelconque de ces substances vis-à-vis des cellules vivantes.

Parmi les quatre substances en question, le di-para-xylylène s'est en fait avéré le plus prometteur, alors même que rien ne le laissait

25 supposer.

Même si un revêtement en di-para-xylylène seul, semble être la solution à conseiller, cette couche de di-para-xylylène pourrait elle-même recevoir sur elle un dépôt (schématisé en 16, figure 3) à base

30 de fluor présentant également une thrombogénicité et une adhésion des cellules réduites (la représentation de deux couches distinctes 14 et 16 ne correspondant pas nécessairement à la réalité, dès lors que les composants seront liés chimiquement entre eux et que

35 les épaisseurs sont très faibles).

Pour le dépôt de l'enveloppe extérieure de protection 14 en une couche relativement mince sur le substrat-support, on pourra appliquer les techniques connues de revêtement, telles les procédés de dépôt sous plasma.

Suivant un tel procédé et comme connu en soi, le substrat-support à revêtir, en l'espèce chaque patte du filtre avant sa réunion avec les autres pattes, est placé dans une chambre sous pression réduite. La chambre sous vide est connectée à une source de la substance à déposer sous forme gazeuse et on applique sur le substrat une énergie à haute radio-fréquence grâce à un générateur adapté. Le dépôt en film mince de la substance de revêtement (très certainement liée de manière covalente au substrat) se fait par décomposition de cette substance gazeuse qui peut être diluée dans un gaz porteur, la décomposition étant induite par décharge électrique. A titre d'exemple, on pourra utiliser des gaz organiques (hydrocarbures gazeux, hydrocarbures halogénés gazeux,...) en tant que matières de production des revêtements 14.

L'épaisseur du revêtement, par exemple de l'ordre du micron voire moins (ordre de l'Angström), pourra être contrôlée en fonction de la concentration du gaz de la substance à déposer et du temps de traitement du substrat-support.

Pour plus de détail on pourra par exemple se reporter au brevet US-A- 4 656 083.

On pourrait toutefois envisager d'autres techniques de revêtement, par exemple par galvanoplastie dans le cas de dépôt de métaux tels l'or.

Ces mêmes techniques classiques pourront être utilisées pour le dépôt à base de fluor.

REVENDICATIONS

1. Prothèse médicale (1) destinée à être implantée dans un conduit (10) d'un corps humain ou animal vivant et comportant des parties de contact (8) propres à venir, dans une position implantée de la prothèse, sensiblement au contact des tissus du conduit, caractérisée en ce que, pour limiter l'adhérence des tissus sur ses parties de contact et/ou limiter la croissance cellulaire autour de ces mêmes parties de contact, la prothèse est réalisée, au moins au niveau desdites parties (8) de contact, avec un métal, un alliage métallique ou un polymère biocompatible revêtu d'une couche extérieure (14) comportant un matériau choisi dans la liste suivante : or, carbone, héparine, di-para-xylylène.

2. Prothèse selon la revendication 1, caractérisée en ce que lesdites parties de contact (8) sont constituées en acier inoxydable.

3. Prothèse selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que le matériau de revêtement de la couche extérieure (14) est du di-para-xylylène et cette couche (14) comporte un dépôt sur elle de fluor (16).

4. Prothèse selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite couche extérieure (14) de revêtement est constituée essentiellement ou exclusivement en di-para-xylylène.

5. Prothèse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est destinée à être implantée de manière amovible dans un vaisseau sanguin (10) pour constituer un filtre sanguin (1).

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 498766
FR 9402951

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X A	EP-A-0 565 251 (COOK INCORPORATED) * colonne 4, ligne 40 - ligne 48 * ---	1 2
X A	WO-A-91 04716 (FONDATION DE L'AVENIR POUR LA RECHERCHE MEDICALE APPLIQUEE) * page 4, ligne 12 - ligne 16; revendications 1,6 * ---	1 5
X A	EP-A-0 462 008 (ANTHEOR) * page 5, ligne 33 - ligne 36 * ---	1 2,5
X A	FR-A-2 570 288 (CELSA) * page 5, ligne 12 - ligne 17 * ---	1 2,5
X A	EP-A-0 556 940 (FISCHELL ET AL.) * page 5, ligne 43 - page 6, ligne 5; revendications * ---	1 2
X A	WO-A-93 01764 (VAN CLEEF) * page 12, ligne 19 - ligne 28 * ---	1 2
A	EP-A-0 402 251 (ASSISTANCE PUBLIQUE) * colonne 2, ligne 4 - ligne 10; revendications 1,5 * ---	1,3,4
A	EP-A-0 433 011 (FISCHELL ET AL.) * abrégé; revendications 1,4,7,8 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.C.I.)
		A61F A61L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
30 Novembre 1994		Kanal, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie en principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		